

## Hématologie

# 111 années après Alexis Nikolaïevitch Romanov, guérison de l'hémophilie B sévère en perspective

Johanna A. Kremer Hovinga

Universitätsklinik für Hämatologie & Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital, Universitätsspital Bern

## Les meilleurs médecins étaient impuissants

La joie du tsar Nicolas II était grande lorsque après quatre filles, son épouse, Alexandra Feodorovna, donna naissance le 12 août 1904, à proximité de Saint-Petersbourg, à un fils, successeur au trône. Mais les soucis ne se firent pas attendre: Alexis (1904–1918) était hémophile, comme de nombreux autres descendants de la reine Victoria d'Angleterre. Les meilleurs médecins ont été sollicités mais se trouvèrent impuissants car il n'existait pas encore de solutions efficaces pour interrompre et traiter les hémorragies fréquentes chez les patients hémophiles. Les hémorragies musculaires et articulaires douloureuses et récurrentes sont à l'origine d'arthropathies secondaires au niveau des chevilles, des genoux et des coudes, s'accompagnant de douleurs chroniques et d'une perte de fonction. Il existe de nombreuses photos d'Alexis et de ses sœurs. Il y est souvent assis sur le bras de son père ou celui de grands et forts soldats, mais il y est aussi parfois représenté avec un genou légèrement fléchi, une position de soulagement typique en cas d'hémorragie intra-articulaire du genou. Dans les années 1900, l'espérance de vie moyenne d'un patient atteint d'hémophilie sévère s'élevait à 16 ans.

similaire. La sévérité de la tendance hémorragique est corrélée aux taux plasmatiques de facteurs de coagulation VIII et IX: les patients ayant des concentrations de facteur VIII ou IX >5% n'ont pratiquement pas de symptômes au quotidien et présentent rarement des hémorragies spontanées, mais ils peuvent être victimes d'hémorragies graves et potentiellement mortelles suite à des traumatismes ou des opérations (tab. 1). Toutefois,



Johanna A. Kremer Hovinga

## Sévérité de la tendance hémorragique corrélée aux taux plasmatiques

L'hémophilie A et l'hémophilie B sont des maladies récessives liées au chromosome X et causées par des mutations du gène *F8* pour l'hémophilie A et du gène *F9* pour l'hémophilie B. L'hémophilie A touche un nouveau-né de sexe masculin sur 5000–10 000 et l'hémophilie B 1:25 000–50 000. Malgré des différences génétiques et biochimiques, le phénotype clinique est relativement

**Tableau 1:** Hémophilie: degré de sévérité en fonction de la concentration plasmatique de facteur de coagulation.

Degré de sévérité	Concentration de facteur	Tendance hémorragique	Fréquence
Sévère	<1%	Hémorragies spontanées fréquentes au niveau des muscles et des grandes articulations, qui ne sont souvent pas causées par un traumatisme	50%
Modéré	1–5%	Hémorragies spontanées occasionnelles, hémorragies déjà après de petites blessures ou des interventions mineures	30%
Léger	>5–40%	Hémorragies spontanées rares, hémorragies après des traumatismes importants et des opérations (majeures)	20%

plus de la moitié de tous les hémophiles ont des taux de facteur VIII ou IX <1% et présentent une tendance hémorragique sévère, avec des hémorragies musculaires et articulaires spontanées fréquentes.

Jusque dans les années 1960, le seul traitement possible des hémorragies résidait dans l'immobilisation et l'administration de plasma frais congelé (PFC), qui ne contient que peu de facteurs VIII et IX. Dans les années 1970–1980, le fractionnement de grands pools de plasma a permis d'obtenir des concentrés de facteurs de coagulation, avec une teneur plus élevée et standardisée en facteurs VIII et IX. Des opérations de plus grande envergure pouvaient alors également être entreprises chez les hémophiles et le traitement à domicile était devenu possible. Le revers de la médaille était la contamination de nombreux hémophiles par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ainsi que par le virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC). Aujourd'hui, les concentrés de facteurs de coagulation dérivés du plasma sont sûrs en ce qui concerne le VIH, le VHB et le VHC, mais le risque de transmission de nouvelles maladies encore inconnues subsiste, comme le montre l'exemple de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

### Nouveaux défis

Les concentrés de facteur recombinant (disponibles depuis 1992 pour le facteur VIII et depuis 1997 pour le facteur IX) ont aujourd'hui largement remplacé les préparations d'origine plasmatique et soulevé de nouveaux défis (controverse au sujet de l'incidence potentiellement accrue des inhibiteurs du facteur VIII sous traitement par facteur VIII recombinant; suspicion d'une plus faible efficacité du facteur IX recombinant par rapport au facteur IX plasmatique). La possibilité de maintenir le facteur à une concentration >1% et l'auto-traitement à domicile ont massivement réduit le nombre d'hémorragies spontanées. Sous traitement

prophylactique avec substitution du facteur déficitaire 2–3×/semaine, les enfants hémophiles peuvent aujourd'hui pratiquer du sport normalement et l'objectif ambitieux d'un taux annuel de saignement de zéro est à nouveau envisagé, sachant que des lésions du cartilage sont objectivables dès la deuxième hémorragie articulaire. Outre les contraintes pour les patients, avec une planification nécessaire de la prophylaxie autour des activités quotidiennes et des injections intraveineuses régulières, une prophylaxie généralisée est associée à des coûts élevés et récurrents chaque année (prophylaxie recommandée d'après les standards internationaux: 25–30 UI/kg de poids corporel à raison de 2–3 injections/semaine, ce qui revient à bien 300 000 UI par an, soit à peu près 300 000 CHF, pour un jeune homme de 70 kg; coûts supplémentaires en cas de nécessité de substitution liée à des épisodes hémorragiques et des interventions chirurgicales).

### Approches de thérapie génique pour l'hémophilie

Après de nombreux échecs et des revers de fortune parfois fatals (cas Jesse Gelsinger), la disponibilité de vecteurs viraux de transfert de gènes ayant un profil de sécurité acceptable (virus adéno-associés, VAA) et, dans le cas de l'hémophilie, un fort tropisme hépatique (permettant l'administration par une veine périphérique) donne un nouvel élan au rêve d'une guérison obtenue par production endogène des facteurs déficients.

A cet égard, l'hémophilie B possède un avantage par rapport à l'hémophilie A, car le facteur IX est une protéine seulement composée de 461 acides aminés, contre 2351 acides aminés pour le facteur VIII; le gène *F9* est dès lors plus petit. Par ailleurs, l'expression du facteur IX semble être moins compliquée que celle du facteur VIII. Par conséquent, l'hémophilie B est un candidat idéal pour les approches de thérapie génique, car les manifestations cliniques sont attribuables au déficit d'un seul facteur, qui circule uniquement en petites quantités dans le plasma. Même de faibles élévations de la concentration de facteur IX, de l'ordre de seulement 1–2%, peuvent laisser espérer une amélioration considérable de la tendance hémorragique; par ailleurs, l'obtention de concentrations plus élevées de facteur IX est sans risque. Ainsi, des approches de thérapie génique pour l'hémophilie B (et A) sont mises au point depuis plus de 10 ans. De premiers succès ont été rapportés en 2011 par le groupe de chercheurs dirigé par Amit Nathwani au *Royal Free Hospital* de Londres (clinicaltrials.gov NCT00979238; inclusion de six patients entre mars 2010 et janvier 2011; les patients ont reçu

une administration unique du vecteur dérivé du VAA de sérotype 2/8 contenant le gène du facteur IX: deux ont reçu une dose faible, deux une dose intermédiaire et deux une dose élevée) [1]. A la fin 2014, la même équipe de chercheurs a publié un nouvel article avec quatre patients supplémentaires (inclusion dans l'étude entre février et décembre 2012; les quatre patients ont reçu une administration unique de la dose élevée du vecteur dérivé du VAA de sérotype 2/8 contenant le gène du facteur IX) et le suivi pour l'ensemble des 10 patients (durée de suivi médiane de 3,2 ans; durée minimale de 16 mois et durée maximale de 48 mois) [2]. Tous les patients qui avaient reçu la dose élevée du vecteur viral avaient des concentrations de facteur IX (encore) mesurables après 1 an, comprises en moyenne entre  $2,89 \pm 1,62\%$  et  $7,21 \pm 2,92\%$ . Le taux annuel de saignement a été réduit à 0–2 chez cinq patients et à 10 chez le sixième patient (Patient 5) et le besoin de facteur IX a été réduit de 86–100% (22% chez le Patient 5). Même si tous les patients ont bien toléré l'injection du vecteur, les deux tiers d'entre eux ont présenté, au cours de la 7<sup>e</sup>–10<sup>e</sup> semaine après l'injection, une élévation passagère des transaminases, qui a facilement pu être contrôlée par une brève administration de corticoïdes et n'a dans aucun cas entraîné une perte d'expression du facteur IX. Le génome du vecteur a pu être mis en évidence dans la salive, les selles, l'urine, le liquide séminal et le plasma durant jusqu'à 6 semaines. Des titres élevés d'anticorps IgG anti-VAA8 ont encore été observés 1 an après le transfert du vecteur chez tous les patients et fort heureusement, aucun des patients n'a développé d'inhibiteurs du facteur IX. Toutefois, la production du vecteur n'est pas encore suffisamment aboutie pour pouvoir traiter les patients en grand nombre. La nécessité d'administrer des doses élevées de vecteur, qui donnent lieu à une hépatite passagère, s'explique entre autres par le fait qu'avec les systèmes de production actuels, le taux de capsides vides du vecteur (sans transgène du facteur IX) s'élève à bien 80%. Une approche intéressante dans ce contexte consiste à utiliser un transgène du facteur IX hyperactif, le facteur IX Padua [3], pour lequel la mutation gain-de-fonction p.R338L est à l'origine d'une activité spécifique

cinq à dix fois plus élevée que celle du facteur IX de type sauvage (clinicaltrials.gov NCT01687608). Avec le facteur IX Padua, une expression prolongée du facteur IX a pour l'instant uniquement pu être documentée chez un des sept patients traités, suggérant que des problèmes de production du vecteur se posent également pour cette substance. Le prix de la thérapie génique de l'hémophilie B n'est pas encore déterminé. La première thérapie génique basée sur le VAA qui a été autorisée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) (Glybera®, autorisé pour le traitement d'une forme héréditaire sévère d'hypertriglycémie) coûte 1 million d'euros par seringue. De nouveaux modèles de remboursement avec des versements partiels échelonnés sur plusieurs années et/ou uniquement en cas de succès (*pay for performance*) doivent être évalués.

## Des perspectives réjouissantes

On a longtemps pensé que la reine Victoria était conductrice d'hémophilie A (l'hémophilie A est plus fréquente et les mutations spontanées du gène *F8* sont également plus fréquentes). Depuis 2009, nous savons qu'Alexis souffrait d'une hémophilie B sévère liée à une mutation privée touchant un site d'épissage du gène codant pour le facteur IX [4]. Plus de 100 ans après sa naissance, l'hémophilie B sévère n'a plus besoin d'être un secret d'Etat bien gardé. Il existe des options efficaces pour traiter les hémorragies et l'espérance de vie des hémophiles qui naissent aujourd'hui est équivalente à celle des garçons non hémophiles. Si les problèmes qui subsistent de la thérapie génique peuvent être résolus, une perspective de guérison s'offre même à eux.

### Image

Portrait du tsarévitch Alexis datant de 1911, peint par Sergei Jegorov (1860–1920). © Wikimedia Commons.

### Références

- 1 Nathwani AC, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2011;365:2357–65.
- 2 Nathwani AC, et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2014;371:1994–2004.
- 3 Simioni P, et al. X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med*. 2009;361:1671–5.
- 4 Rogaev EI, et al. Genotype analysis identifies the cause of the «royal disease». *Science*. 2009;326:817.

Correspondance:  
Prof. J. A. Kremer Hovinga  
Universitätsklinik  
für Hämatologie & Hämatologisches Zentrallabor  
Inselspital  
Universitätsspital Bern  
CH-3010 Bern  
johanna.kremer[at]insel.ch